

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Perić

UČESTALOST CELIJAKIJE U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC-A SPLIT U
RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina: 2016./2017.

Mentor: Doc. dr. sc. Branka Polić

Split, srpanj 2017.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Celijakija.....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Patogeneza	3
1.4. Klinička slika i klasifikacija bolesti.....	5
1.5. Bolesti povezane s celijakijom	9
1.6. Dijagnoza.....	9
1.7. Terapija i praćenje bolesnika	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE	17
3.1. Ustroj istraživanja.....	18
3.2. Ispitanici	18
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka	18
4. REZULTATI.....	19
5. RASPRAVA	24
6. ZAKLJUČCI.....	27
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	29
8. SAŽETAK.....	35
9. SUMMARY	37
10. ŽIVOTOPIS	40

Najiskrenije se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Branki Polić na posvećenom vremenu, stručnim savjetima i vođenju kroz proces izrade diplomskog rada te Ranki Despot, dr. med. spec. pedijatrije na pristupačnosti i pomoći.

Veliko hvala mojim roditeljima, sestri i bratu na ljubavi, razumijevanju i potpori koju su mi pružali tijekom svih godina studiranja. Hvala mom dečku na nesebičnoj ljubavi i strpljenju.

Hvala svima koji su na bilo koji način sudjelovali u izradi ovog diplomskog rada.

1. UVOD

1.1. Celijakija

Celijakija je imunološki posredovana enteropatija izazvana glutenom (1). Karakterizira je poremećaj rada tankog crijeva u oboljelih prilikom konzumacije pšenice, ječma i raži (2). Iako je u početku smatrana kao rijetki malapsorpcijski sindrom djetinjstva, danas je prepoznata kao često stanje koje se može očitovati u bilo kojoj dobi i koje može pogoditi mnoge organske sustave (3). Autoimuna je bolest koja nastaje u genetski predisponiranih pojedinaca, pa za nju kažemo da ima genetsku i okolišnu komponentu (2).

Konsenzus iz 2012. godine predložio je novu nomenklaturu prema kojoj je celijakija samo dio spektra poremećaja izazvanih glutenom. Naime, prepoznate su tri velike skupine poremećaja:

- Autoimuni – celijakija
- Alergijski – alergija na pšenicu
- Vjerojatno imunološki posredovani – preosjetljivost na gluten (1).

1.2. Epidemiologija

Sve do 1970-ih godina celijakija se smatrala rijetkom bolešću s prevalencijom od oko 0,03%, ograničenom samo na europski kontinent (4,5). Danas je poznato da je čest poremećaj koji se javlja u svim područjima svijeta u kojima je pšenica temelj prehrane. Epidemiološke studije provedene u područjima u kojima navodno nije bilo celijakije, uključujući Južnu i Sjevernu Ameriku, Sjevernu Afriku, Srednji Istok i Aziju, pokazuju da je bolest zapravo bila neprepoznata (5,6).

Istraživanja provedena u Europi i SAD-u pokazuju da je prevalencija celijakije u djece 1%, slično kao u odraslih. Kao i ostale autoimune bolesti, češće se javlja u žena, s omjerom 2:1. Istraživane su i prevalencije u djece na globalnoj razini. Otkriveno je da je prevalencija celijakije u neeuropskim zemljama usporediva s prevalencijom u europskim zemljama (6,7). Najviša prevalencija u svijetu zabilježena je u populaciji koja živi u zapadnoj Sahari i iznosi čak 5.6% (8,9). S druge strane, iako je celijakija raširena u cijelom svijetu, čini se da „pošteđuje“ neka područja. Tako je u Japanu bolest iznimno rijetka s niskom prevalencijom gena pogodnih za nastanak celijakije (10).

Kada usporedimo procijenjenu prevalenciju od prije 40-ak godina s današnjom, vidljivo je povećanje iste. Čak i uzimajući u obzir da je stvarna pojavnost celijakije bila podcijenjena mnogo desetljeća, prevalencija ove bolesti se ipak povećava. Poboljšane dijagnostičke metode i metode probira igraju ulogu u tome, ali bitni su i okološni čimbenici (11).

Ipak, još uvijek veliki dio bolesnika ostaje neprepoznat. Procijenjeni omjer dijagnosticiranih i neprepoznatih slučajeva je 1:7 za pedijatrijsku populaciju (12). Interpretaciju ovakvog stanja još je 1991. godine dao Richard Logan sa svojom idejom „vrh sante leda“ (13) objasnivši da cijela santa leda predstavlja stvarnu prevalenciju bolesti, a vodena linija bi bila omjer dijagnosticiranih (iznad vode) i nedijagnosticiranih slučajeva (ispod vode), kojih je puno više. Široki spektar kliničkih simptoma koji se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi pridonosi neprepoznavanju bolesti, osobito u zemljama s nedovoljno razvijenom svijesti o celijakiji, kada opći simptomi prođu neopaženo ili neprepoznato. Štoviše, neki bolesnici sa supkliničkom celijakijom često su prepoznati jedino ako su uključeni u probir (14).

Povećanje svijesti o ovom problemu globalnog javnog zdravstva jako je važno kako bi se potaknuo razvoj i široka primjena odgovarajućih mjera za dijagnozu i liječenje celijakije (9).

1.3. Patogeneza

Patogeneza celijakije uključuje kompleksno uzajamno djelovanje okolišnih, genetskih i imunoloških čimbenika (15). Razlikuje se od ostalih autoimunih bolesti po tome što je identificiran okolišni čimbenik (gluten), odnosno okidač bolesti, HLA tip potreban da se bolest očituje i protutijela protiv tkivne transglutaminaze koja su pozitivna u preko 95% oboljelih pojedinaca (16).

Gluten

Gluten je kamen temeljac prehrane diljem svijeta i uobičajeni je naziv za proteine koji se nalaze u određenim žitaricama (pšenica, ječam, raž). Ti proteini su potencijalno “toksični” i mogu izazvati upalni odgovor u podložnih pojedinaca s celijakijom. Glavni proteini glutena u pšenici su gliadin i glutenin. Gliadin je glikoprotein koji pripada obitelji proteina koji se nazivaju prolamini, a karakterizira ih visok udio prolina i glutamina. Ekvivalenti gliadina u raži i

ječmu poznati su kao sekalin i hordein. Prisutnost mnogih prolinskih ostataka koji su nađeni u glijadinu i glutaninu stvara spiralne strukturne regije koje su visoko otporne na probavne enzime gornjeg gastrointestinalnog trakta. Ingestija žitarica koje sadrže gluten u konačnici rezultira brojnim velikim peptidima otpornima na proteaze za koje se vjeruje da mogu potaknuti imunološki sustav sluznice (9,17).

Genetika

Genetička komponenta celijakije bila je predložena zahvaljujući ranim opažanjima kojima je uočeno da bolest ima tendenciju pojavljivanja u obiteljima (15). Studije blizanaca bile su osobito korisne za dokazivanje genetske osnove celijakije. U monozigotnih blizanaca postotak konkordantnosti je 83-86%, dok je u dizigotnih 17-20% (18,19). Kod HLA identičnih braće i sestara konkordancija je približno 30% (20). To nam pokazuje važnost HLA gena, ali i sugerira da su uključeni i drugi čimbenici (9).

Određeni HLA haplotipovi predominiraju kod osoba s celijakijom. Identificirani su kao pripadnici DQ lokusa HLA regije razreda II (21). Najvažniji HLA-DQ haplotipovi u celijakiji su DQ2 i DQ8. Gotovo svi oboljeli nositelji su DQ2 (95%) i/ili DQ8 (~5%) haplotipa (22). Manje od 1% bolesnika su DQ2 i DQ8 negativni (23). HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 haplotipovi su nužni, ali ne i dovoljni za razvoj bolesti jer približno 30-40% bijele populacije nosi HLA-DQ2 haplotip, a samo 1% njih razvije bolest (22).

Produkti ovih rizičnih alela (DQ2/DQ8) su izoforme receptora za gluten na antigen prezentirajućim stanicama. Važne su u nastanku celijakije zbog toga što imaju jači afinitet za deamidirani glijadin u odnosu na druge antigen prezentirajuće receptore. To dovodi do aktivacije T-limfocita (24,25).

Imunološki odgovor

Ingestija glutamina iz pšenice, ječma i raži u tankom crijevu rezultira nastankom peptida bogatih prolinom i glutaminom. Peptidi prelaze epitel, preuzimaju ih antigen prezentirajuće stanice u lamini proprij i te su na površini stanice prezentirane pomoću DQ2 i/ili DQ8 receptora. Ključni faktor u prezentaciji ovih peptida je tkivna transglutaminaza (tTG), enzim lamine proprije koji procesom deamidacije pretvara glutamin iz peptida glijadina u negativno nabijenu

glutaminsku kiselinu. Dolazi do jakog porasta afiniteta glijadinskih peptida za HLA receptore na antigen prezentirajućim stanicama lamine proprije (26). To rezultira aktivacijom CD4+ limfocita, ključnog koraka u daljnjim imunološkim zbivanjima. Jednom aktivirani, T limfociti luče citokine od kojih je najvažniji interferon- γ (INF- γ). To dovodi do: (a) klonalne ekspanzije aktiviranih T limfocita, (b) aktivacije citotoksičnih T limfocita što dovodi do oštećenja epitela i (c) aktivacije B limfocita koji stvaraju antiglijadinska i anti-tTG protutijela (9,27).

1.4. Klinička slika i klasifikacija bolesti

Kako celijakiju karakterizira oštećenje mukoze tankog crijeva, klinička manifestacija bolesti često je povezana s gastrointestinalnim simptomima. Ipak, do 50% bolesnika se prvo prezentira raznolikim simptomima koji nisu povezani s gastrointestinalnim sustavom. Te manifestacije nazivaju se „atipične“ i u takvim slučajevima uglavnom imamo odgođeno postavljanje dijagnoze (28,29).

Tablica 1. Klinička prezentacija celijakije

Tipični znakovi i simptomi	Atipični znakovi i simptomi
distenzija trbuha	nizak rast
bol u trbuhu	odgođen pubertet
proljev	dermatitis herpetiformis
steatoreja	anemija (nedostatak željeza)
obilne, blijede stolice	abnormalnosti jetrenih enzima
anoreksija	ponavljajuća bol u trbuhu
povraćanje	konstipacija
gubitak težine	mučnina
nenapredovanje	hipoplazija zubne cakline
slabljenje mišića	artritis

Manifestacija bolesti varira ovisno o dobi bolesnika, trajanju i opsegu bolesti i prisutnosti ekstraintestinalnih simptoma. Ovisno o simptomima bolesti, zajedno s histološkim i imunološkim abnormalnostima u vrijeme dijagnoze, celijakija se može podijeliti u više kliničkih oblika (5).

KLASIČNI (TIPIČNI) OBLIK

U klasičnoj formi simptomi se obično javljaju između šestog i osamnaestog mjeseca života. Karakterizira je atrofija crijevnih resica i tipični simptomi intestinalne malapsorpcije: kronični proljev, izostanak napredovanja djeteta, anoreksija, abdominalna distenzija i slabljenje mišića. Rast je obično normalan tijekom prvih mjeseci života. Simptomi počinju unutar nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci od uvođenja glutena u prehranu (5,11,30). Dijete ne uspijeva postići očekivanu težinu za dob ili čak gubi na težini (29). Vidljiv je i pad na percentilnim krivuljama za težinu i težinu u ovisnosti o visini (5).

Pri pregledu djeca su obično blijeda i zamjetno mršava. Imaju izbočen trbuh, smanjeno potkožno masno tkivo i reduciranu mišićnu masu. Stolica im je karakteristično blijeda, kašasta, obilna i neugodnog mirisa zbog malapsorpcije masti. U jako male dojenčadi s ranim nastupom simptoma moguće su eksplozivne vodene, proljevaste stolice s dehidracijom, hipotenzijom i elektrolitskim disbalansom (30). Manji broj ovakve dojenčadi ima tešku hipoproteinemiju, edeme i mogu se prezentirati stanjem sličnim šoku. Ovakva prezentacija bolesti naziva se celijačna kriza (5).

Unatoč širokoj varijabilnosti među zemljama, tipični oblik još uvijek predstavlja najčešću prezentaciju celijakije u pedijatrijskoj populaciji (30).

ATIPičNI OBLIK

Gotovo 50% bolesnika s novodijagnosticiranom celijakijom ne prezentira se gastrointestinalnim simptomima (5). Trenutačno postoji opći trend odgođenog nastupa simptomatske celijakije koji uključuje i stariju djecu (5-7 godina). Ta djeca često imaju neuobičajene smetnje probave ili ekstraintestinalne manifestacije (30) navedene u tablici 1.

Nizak rast i odgođen pubertet

U pedijatrijskoj populaciji optimalan rast i razvoj uvijek je bio od najveće važnosti, a uvjeti koji negativno utječu na postizanje punog potencijala rasta trebaju se odmah prepoznati i riješiti. Celijakija može i često utječe na rast u negativnom smislu. Nizak rast je prepoznat kao jedna od glavnih ekstraintestinalnih prezentacija celijakije u djece. Često puta je jedini prezentirajući znak celijakije u inače asimptomatskog djeteta (9,31).

Prevalencija celijakije u bolesnika s izoliranim usporenim ili niskim rastom je 2 – 8%, stoga bi se celijakija trebala uzeti u obzir kod sve djece s niskim rastom, jer može biti češća od nedostatka hormona rasta ili drugih organskih poremećaja (32).

Kako na rast u visinu, tako celijakija može utjecati i na normalni pubertetski razvoj djece. Djeca i adolescenti s celijakijom mogu imati odgođen pubertet (33).

Dermatitis herpetiformis

Danas se dermatitis herpetiformis smatra varijantom celijakije (“kožna celijakija”). To je kronična kožna bolest karakterizirana eritematoznim, papulovezikularnim erupcijama i svrbežom. Javljaju se na fleksornim stranama ekstremiteta, stražnjici i potiljku. Iako je ovo stanje češće u odrasloj populaciji, javlja se i kod djece (34). Gastrointestinalni simptomi nisu česti, ali u većine djece, u gotovo 100% slučajeva, biopsijom se može naći različit stupanj promjena sluznice tankog crijeva, od infiltracije pa do atrofije sluznice. I enteropatija i osip nestaju kada se dijete stavi na prehranu bez glutena, a relaps nastane ako se bolesnik vrati na prehranu s glutenom (35).

Smanjena mineralna gustoća kosti

Neka istraživanja pokazala su značajnu razliku mineralnog sadržaja kostiju i mineralne gustoće kostiju između djece s celijakijom i zdrave djece. Ove razlike se u potpunosti ispravljaju nakon uvođenja stroge dijeta bez glutena, u roku od jedne godine (9).

Aftozni stomatitis i defekti zubne cakline

Aftozne ulceracije pronađene su u 22.7% djece oboljele od celijakije. Kod kontrolne skupine, zdrave djece, prevalencija je bila 7.1%, što je značajno manje. Dijeta bez glutena obično dovodi do poboljšanja (36).

Defekti zubne cakline uključuju diskoloracije i hipoplastične strukturne promjene (37). Iako se većina kliničkih manifestacija celijakije poboljša kada se bezglutenska dijeta započne u djetinjstvu, oštećenja zubne cakline uglavnom se ne mogu popraviti ovom dijetetskom intervencijom (9).

Anemija s deficitom željeza

Deficit željeza s ili bez anemije, tipično refraktoran na oralnu suplementaciju, može biti jedini znak celijakije (38).

Hepatitis

Celijakija u djece je povezana s raznolikom patologijom jetre, ali najznačajnije s povišenom razinom aminotransferaza (39). Uvođenjem dijeta bez glutena, vrijednosti transaminaza se normaliziraju, prije ili istodobno s normalizacijom antitijela karakterističnih za celijakiju (40).

Neurološke smetnje

Celijakija se povezuje i s nekim čestim neurološkim poremećajima kao što su kronične glavobolje, hipotonija, ADHD i odgođen razvoj. Iako se celijakija povezivala s ozbiljnim stanjima kao što su epilepsija i autizam, nisu pronađeni dokazi koji bi potkrjepljivali te tvrdnje (9).

ASIMPTOMATSKI (TIHI) OBLIK

U ovoj formi, djeca imaju pozitivna antitijela karakteristična za celijakiju, kao i HLA haplotip (DQ2 i/ili DQ8). Također, imaju i histološke abnormalnosti tankog crijeva karakteristične za celijakiju, ali nemaju dovoljno simptoma ili znakova koji bi mogli opravdati sumnju na celijakiju (22). Većina asimptomatskih oblika je pronađena u populaciji naizgled zdravih ispitanika koji su bili uključeni u probir (5). Ovi se bolesnici otkrivaju i među rodbinom bolesnika oboljelih od celijakije i kod bolesnika s autoimunim bolestima kao što je šećerna bolest tip 1 (30). Detaljan klinički pregled djece koja bi mogla imati tihu formu celijakije otkriva da su mnogi asimptomatski bolesnici zapravo pogođeni bolešću niskog intenziteta, često povezanom s

lošijim psihofizičkim stanjem (30). Česti nalazi uključuju: anemiju s deficitom željeza, promjene ponašanja, kronični umor, brzo zamarenje prilikom vježbanja (33).

LATENTNI OBLIK

Latentnu celijakiju dijagnosticiramo kod bolesnika koji imaju pozitivna antiendomizijska protutijela i/ili protutijela na tkivnu transglutaminazu i tipični HLA predisponirajući genotip (DQ2 ili DQ8), ali biopsijom tankog crijeva nalazimo normalnu sluznicu ili minimalna odstupanja izgleda sluznice. Ovi bolesnici imaju rizik razvoja tipičnog oblika celijakije kasnije u životu (22,30).

1.5. Bolesti povezane s celijakijom

Uz mnoštvo prezentirajućih znakova i simptoma koje ima, celijakija je također povezana s brojnim drugim bolestima. Može postojati sa sistemnim i organ specifičnim autoimunim bolestima kao što su šećerna bolest tipa 1, autoimuna tiroidna bolest, autoimuni hepatitis i juvenilni kronični artritis. Celijakija se češće viđa i kod djece sa selektivnim manjkom IgA protutijela, sindromom Down, Turner i Williams (9,41). Također, kod oboljelih od celijakije povišen je rizik za neke malignome (adenokarcinom tankog crijeva, rak jednjaka, Non-Hodgkin limfom), a osobito za intestinalni T-stanični limfom (42).

1.6. Dijagnoza

Dijagnostički kriteriji predloženi od Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* – ESPGHAN) 2012. predstavljaju reviziju smjernica istog društva iz 1990. godine. Od 1990. razumijevanje patofizioloških procesa celijakije uvelike se promijenilo. To je dovelo do promjene u kliničkom razmišljanju o celijakiji od kronične, gluten-ovisne enteropatije djetinjstva do sistemske bolesti s kroničnim imunim značajkama koje

utječu na različite organske sustave (22). Iako se celijakija može javiti u bilo kojoj dobi (3) smjernice ESPGHAN-a se odnose na djecu i adolescente.

Važno je prepoznati i dijagnosticirati celijakiju ne samo u djece koja imaju jasne kliničke simptome nego i u djece koja se prezentiraju nejasnom kliničkom slikom zbog toga što bolest može imati negativne posljedice na zdravlje. Danas postoje serološki testovi s visokom preciznošću i drugi dijagnostički testovi koji omogućuju pouzdanu dijagnozu. Najnovija preporuka za probir pedijatrijske populacije obuhvaća dvije skupine: bolesnike koji imaju kliničke manifestacije (gastrointestinalne i ekstraintestinalne) koje upućuju na celijakiju i asimptomatsku djecu koja imaju povećani rizik za razvoj celijakije (pozitivna obiteljska anamneza i djeca koja imaju bolesti koje se češće javljaju udružene s celijakijom) (22,28).

U određenim skupinama (oboljeli od šećerne bolesti tipa 1, bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom i djeca sa sindromom Down) neki pojedinci koji u početku imaju negativan serološki test mogu na ponovljenom testiranju i nakon više godina razviti pozitivan test i histološke promjene karakteristične za celijakiju. Preporuka Sjevernoameričkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu je da se pojedincima s negativnim serološkim testovima koji pripadaju rizičnim skupinama testiranje ponavlja u intervalima (28).

Serološki testovi

Protutijela specifična za celijakiju su protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) i antiendomizijska protutijela (EMA) koja se mjere iz krvi. Test protutijela na deamidirane peptide glijadina (DPG) također može biti koristan. Za tumačenje rezultata antitijela potrebno je uzeti u obzir ukupne razine IgA u serumu, starost bolesnika, količinu i učestalost konzumacije glutena i unos imunosupresivnih lijekova. Ako je izloženost glutenu bila kratka ili je gluten bio povučen dulje vrijeme (nekoliko tjedana do godina), negativni rezultat nije pouzdan (22). TTG test probira može biti dovoljan za inicijalnu dijagnozu celijakije u djece s odgovarajućom kliničkom sliku i razinama tTG protutijela iznad gornje granice referentnog intervala (22).

HLA tipizacija

HLA testiranje trebalo bi se primijeniti u bolesnika s nejasnom dijagnozom celijakije (u bolesnika s negativnim antitijelima i umjerenim infiltrativnim promjenama tankog crijeva). Ako

se celijakija razmatra u djece kod koje postoji jaka klinička sumnja na postojanje iste, uz povišene vrijednosti protutijela, a biopsija tankog crijeva se neće izvoditi, preporučena je HLA tipizacija kako bi dijagnoza bila sigurnija. HLA tipizacija se može provoditi i u asimptomatskih pojedinaca koji imaju stanja povezana s celijakijom kako bi se selektirali za daljnja testiranja na antitijela (22,43).

Histološka analiza

Iako su serološki testovi prilično pouzdani i razine protutijela koreliraju sa stupnjem histoloških promjena, biopsija tankog crijeva ostaje zlatni standard za dijagnozu celijakije u djece i adolescenata. Biopsiju je preporučeno napraviti pošto celijakija zahtijeva cjeloživotnu prehranu bez glutena (3,9). Rezultati biopsije ne bi se trebali smatrati patognomoničnim za celijakiju, već bi se trebali povezati s kliničkom slikom i drugim nalazima, jer u pedijatrijskoj populaciji mnoga stanja mogu izazvati atrofiju resica tankog crijeva. Diferencijalna dijagnoza uključuje primjerice i sljedeća stanja: alergiju na kravlje mlijeko, tropsku sprue, giardijazu, bjelančevinsko – energetska malnutriciju i imunodeficijencije poput HIV-a/AIDS-a (44).

Ne postoji jedinstveni obrazac kojim celijakija utječe na promjene tankog crijeva. U nekim slučajevima samo bulbus duodenuma pokazuje karakteristične histološke promjene koje nisu vidljive u distalnijim dijelovima duodenuma. Stoga je neophodno uzimanje uzoraka iz različitih područja, uključujući barem jednu biopsiju iz bulbosa i najmanje četiri biopsije iz distalnog dijela duodenuma (22).

Sve donedavno po smjernicama je bilo preporučeno da se djeci s pozitivnim testom probira na tTG napravi biopsija tankog crijeva radi potvrde dijagnoze. Najnovije smjernice ESPGHAN-a navode da se patohistološka potvrda bolesti ponekad može izbjeći. Djeca koja imaju simptome celijakije uz anti-tTG deset puta veći od gornje granice referentnog intervala vrlo vjerojatno imaju karakteristične promjene sluznice i biopsija nije potrebna. U ovakvim slučajevima dijagnoza se potvrđuje antiendomizijskim protutijelima i HLA testiranjem (22).

Marsh – Oberhuber klasifikacija

Celijakija je karakterizirana različitim stupnjevima atrofije crijevne sluznice, sa smanjenom visinom ili nestankom resica. Stupanj crijevne lezije definiran je široko korištenom Marsh – Oberhuberovom klasifikacijom (45,46,47) prikazanom u tablici 2.

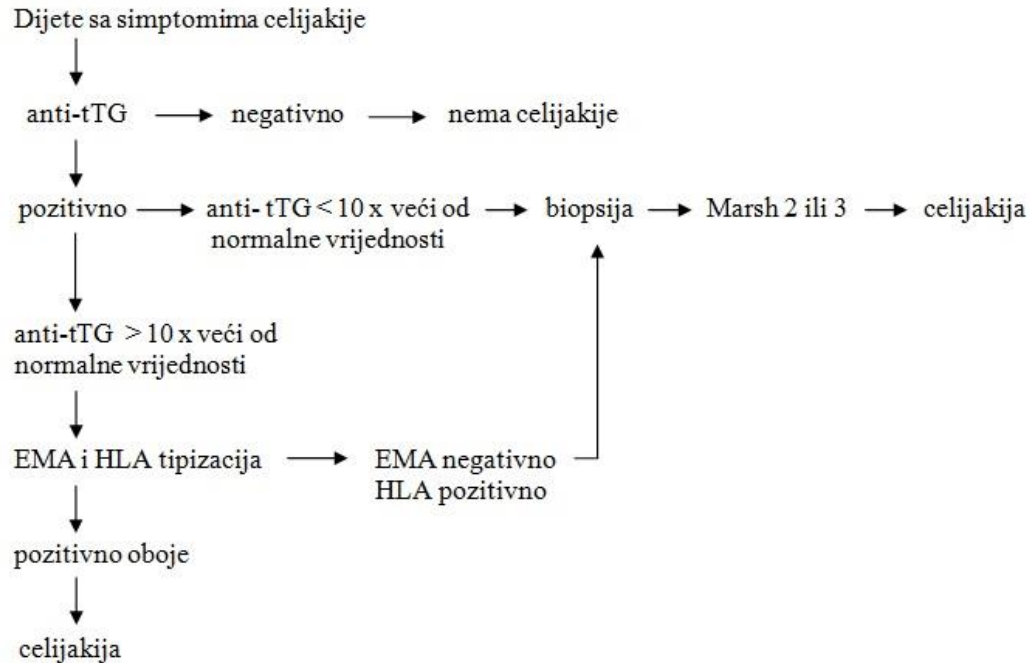
Tablica 2. Modificirana Marsh – Oberhuber klasifikacija

	Patohistološki nalaz		
	Broj *IEL / 100 enterocita (duodenum)	Kriptalna hiperplazija	Resice
Tip 0	< 30	Ne	Normalan izgled
Tip 1	>30	Ne	Normalan izgled
Tip 2	>30	Da	Normalan izgled
Tip 3a	>30	Da	Atrofija – parcijalna
Tip 3b	>30	Da	Atrofija – subtotalna
Tip 3c	>30	Da	Atrofija – totalna

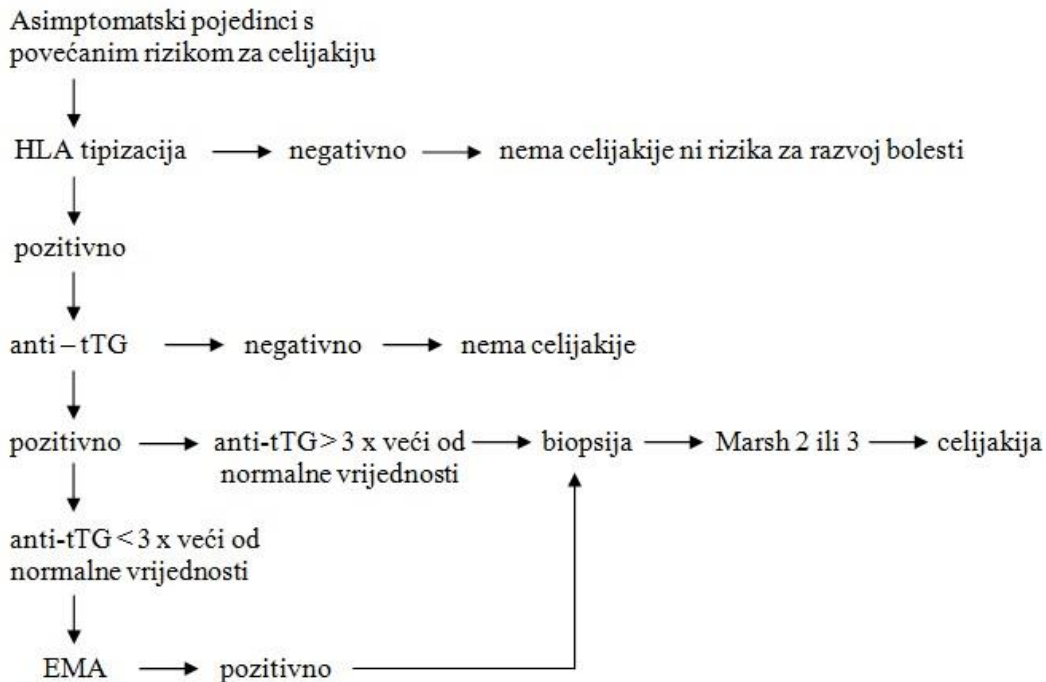
*IEL = intraepitelni limfociti

Dijagnostički postupak

Na temelju znanstvenih dokaza donešena su dva algoritma dijagnostičkih postupaka. Prvi algoritam (Slika 1) odnosi se na djecu i adolescente koji imaju znakove i simptome koji mogu upućivati na celijakiju. U ovoj skupini bolesnika moguće je izostaviti biopsiju tankog crijeva i histološku potvrdu, ali samo ako su zadovoljeni određeni kriteriji. Drugi algoritam (Slika 2) se primjenjuje u djece i adolescenata koji nemaju simptome koji bi upućivali na celijakiju, ali se kontroliraju zbog povećanog rizika za razvoj bolesti (rođaci u prvom koljenu oboljeli od celijakije ili imaju kronične, imunonološki posredovane bolesti koje se pojavljuju zajedno s celijakijom). U ovoj skupini treba tragati za do tada nedetektiranim znakovima bolesti kao što su npr. anemija zbog nedostatka željeza ili povišeni jetreni enzimi. Ako su ovi znakovi prisutni, primjenjuje se algoritam 1. Ova dva algoritma mogu se primijeniti u 95% djece i adolescenata u kojih postoji sumnja na celijakiju (22).



Slika 1. Algoritam predložen od ESPGHAN-a za simptomatsku djecu (modificirano)



Slika 2. Algoritam predložen od ESPGHAN-a za asimptomatsku djecu s povećanim rizikom za razvoj celijakije (modificirano)

1.7. Terapija i praćenje bolesnika

Jedina djelotvorna terapija celijakije je doživotna bezglutenska dijeta (28). To zahtijeva kompletnu eliminaciju pšenice, raži, ječma i njihovih derivata. U stvarnosti je pridržavanje ovakvoj dijeti jako teško za djecu i adolescente (9), ali prema nekim istraživanjima gotovo 95% djece uspijeva se pridržavati dijeta. Nakon započinjanja dijeta, 89% djece imalo je subjektivno poboljšanje (48). Također, i klinički simptomi celijakije poboljšavaju se na bezglutenskoj dijeti u roku od 2 – 4 tjedna. Histološki odgovor nije tako brz, ali u roku od 2 godine 95% djece postigne cjelokupno mukozno cijeljenje (49). Pridržavanjem bezglutenske dijeta poboljšavaju se i simptomi koji su vezani za ekstraintestinalne manifestacije celijakije (9).

Ako je dijagnoza celijakije postavljena prema navedenim kriterijima, za praćenje bolesnika koriste se serološki testovi i kliničko poboljšanje. Razine antitijela se normaliziraju nakon otprilike godinu dana od uvođenja bezglutenske dijeta. Kontrolna biopsija tankog crijeva više se ne preporučuje, već se koristi samo u slučaju izostanka odgovora na bezglutensku dijetu (22).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Prikupiti podatke o ukupnom broju oboljelih od celijakije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u petogodišnjem razdoblju (od siječnja 2012. do prosinca 2016. godine).
2. Ispitati razdiobu oboljelih od celijakije po spolu.
3. Ispitati medijan i prosječnu dob novootkrivenih pedijatrijskih bolesnika s celijakijom.
4. Ispitati i prikazati broj oboljelih u pojedinoj godini.
5. Ispitati broj bolesnika po pojedinoj kategoriji Marsh – Oberhuber klasifikacije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

U ovom retrospektivnom istraživanju prikupljeni su novodijagnosticirani slučajevi celijakije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 5 godina (2012. – 2016.). Pretraživanjem medicinske dokumentacije za svakog ispitanika prikupljeni su podaci potrebni za statističku analizu. Prikazan je medijan dobi i prosječna dob ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze, raspodjela ispitanika po dobnim skupinama, raspodjela ispitanika po spolu, broj oboljelih u pojedinoj godini i stupanj promjene arhitekture resica po Marsh – Oberhuber klasifikaciji.

3.2. Ispitanici

Pronađeno je ukupno 136 bolesnika s patohistološkom potvrdom celijakije.

U istraživanje je uključeno 127 ispitanika. Ispitanici su djeca u dobi od 0 – 18 godina kojima je biopsijom tankog crijeva dijagnosticirana celijakija. Svoj djeci biopsija je rađena prvi put, u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

Iz istraživanja je isključeno 9 djece. Od isključenih ispitanika, 5 ih je imalo nepotpunu dokumentaciju (nepoznato mjesto prebivališta), 3 ispitanika nisu državljani Republike Hrvatske, a kod jednoga ispitanika uzorak za patohistološku dijagnozu nije mogao biti analiziran.

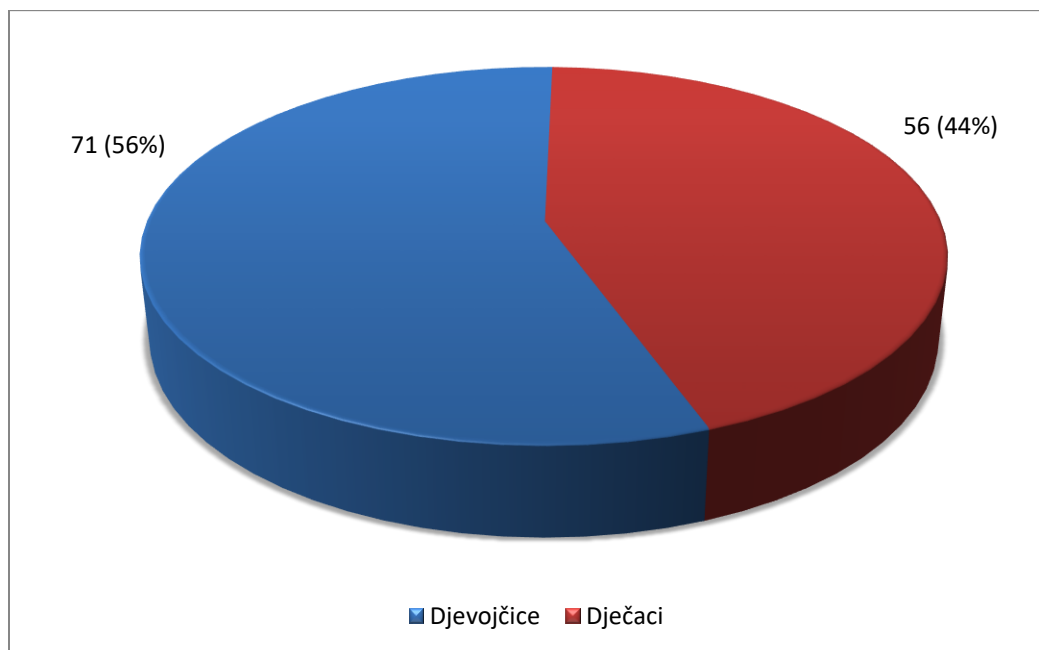
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Pretraživanjem medicinske dokumentacije, prikupljeni su podaci o ispitanicima kojima je urađena biopsija tankog crijeva. Od tih bolesnika izdvojeni su oni kojima je patohistološkim nalazom potvrđena celijakija (n=127). Za svako dijete izdvojeni su parametri potrebni za statističku analizu (dob, spol, tip celijakije po Marsh – Oberhuber klasifikaciji).

Podaci su uneseni u Microsoft Excel program za tablično računanje, sastavni dio programskog paketa Microsoft Office za Windows. Obradeni su deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama i prikazani su tablično i grafički.

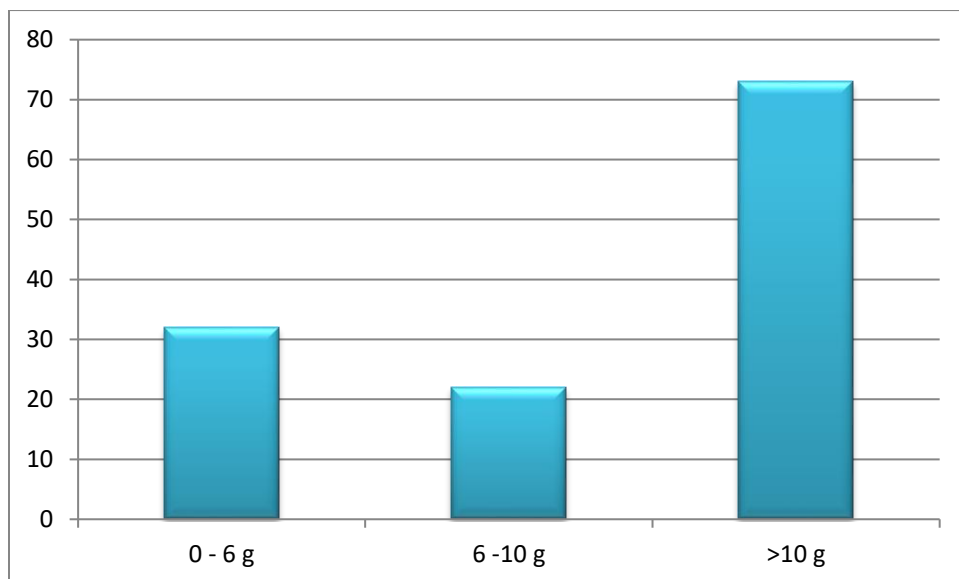
4. REZULTATI

U izabranom studijskom razdoblju, od siječnja 2012. do prosinca 2016., obuhvaćeno je 127 novooboljele djece od celijakije. Od ukupno 127 djece, 71 (56%) dijete je ženskog spola, a 56 (44%) muškog spola (Slika 3). Omjer iznosi 1.3:1 u korist djevojčica.



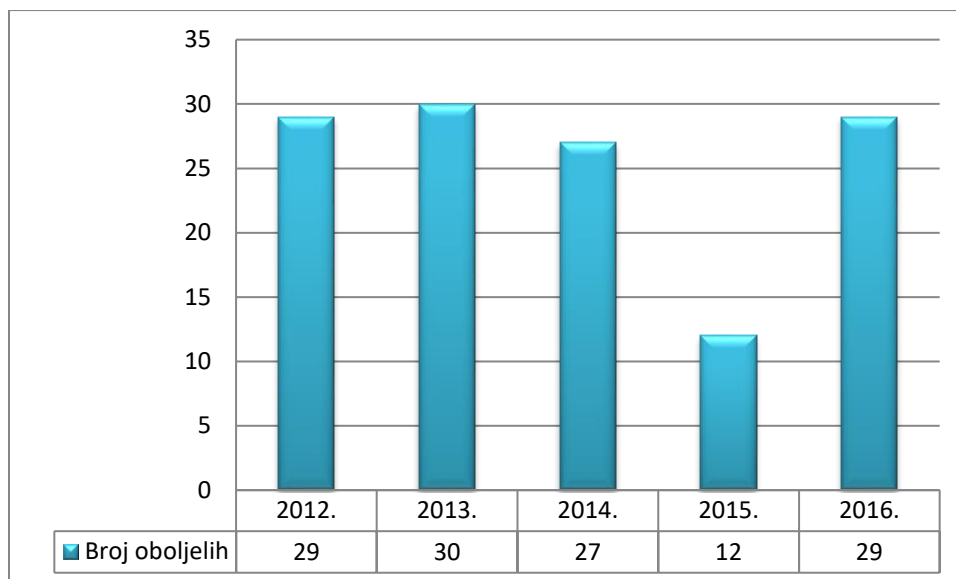
Slika 3. Raspodjela ispitanika po spolu

Medijan dobi ispitanika bio je 132 mjeseca (raspon od 5 – 213), odnosno 11 godina (raspon od 0 – 17), a prosječna dob 120.9 mjeseci (9.6 godina). Ako podijelimo ispitanike u skupine 0-6, 6-10 i stariji od 10 godina, vidimo da je najviše djece dijagnosticirano u dobi iznad 10 godina, njih 73 (57.48 %). Skupina od 0-6 ima 32 (25.2 %), a u skupini od 6-10 godina ima 22 (17.32 %) djece (Slika 4).



Slika 4. Podjela ispitanika po dobnim skupinama (0-6, 6-10 i stariji od 10 godina)

Kada se u ispitivanom razdoblju promatra svaka godina zasebno, 2012. godine bilo je 29 (22.83%), 2013. godine 30 (23.62%), 2014. godine 27 (21.26%), 2015. godine 12 (9.45%), a 2016. godine 29 (22.83%) bolesnika. Najviše bolesnika u Klinici za dječje bolesti dijagnosticirano je 2013. godine, njih 30. 2015. bila je godina s najmanje novootkrivnih slučajeva, njih 12, što je upola manje nego ostalih godina (Slika 5).

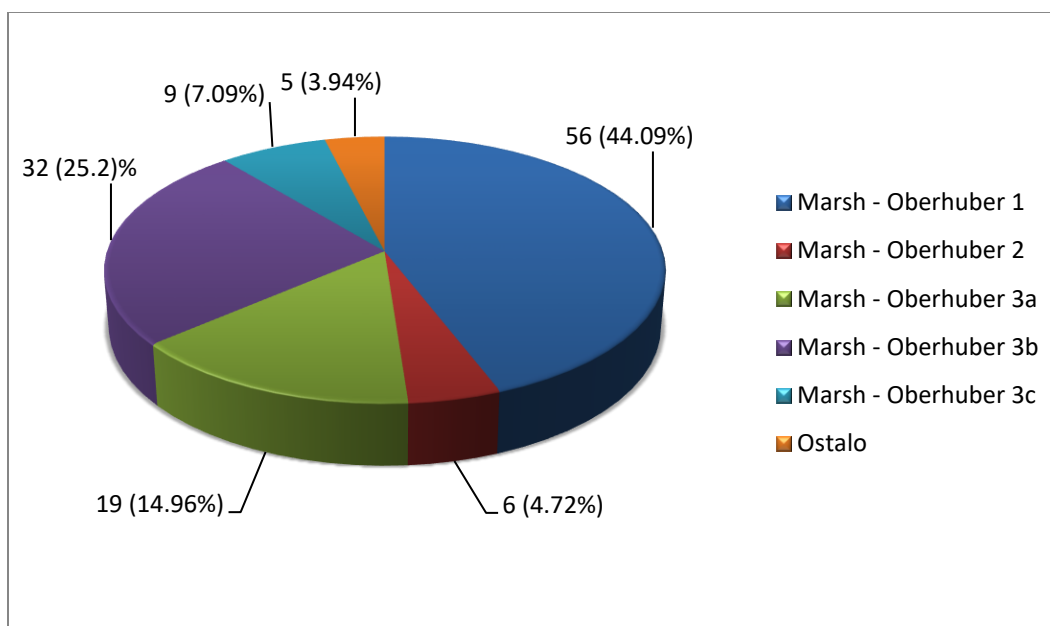


Slika 5. Graf i tablični prikaz raspodjele novootkrivenih slučajeva celijakije u razdoblju od 2012. – 2016. godine

Da bismo izračunali incidenciju za Splitsko – dalmatinsku županiju iz istraživanja smo izdvojili djecu koja ne pripadaju našoj županiji ($n=14$), tako da 113 od 127 dijagnosticirane djece živi u Splitsko – dalmatinskoj županiji. Incidencija za Splitsko – dalmatinsku županiju je 0.124% što predstavlja 1.24/1000 ili 124/100 000 djece u 5 godina. Procijenjena incidencija godišnje je 25/100 000 djece.

Pregledani su i patohistološki nalazi oboljele djece i istražena je učestalost pojedinog tipa celijakije po Marsh – Oberhuber klasifikaciji. Na slici 6 prikazana je raspodjela. Tip I celijakije ima 56 djece (44.09%), tip II 6 (4.72 %), tip IIIa 19 (14.96%), tip IIIb 32 (25.2%), a tip IIIc pronađen je kod 9 (7.09%) djece. Kategorija “ostalo” odnosi se na nalaze koji nisu mogli biti svrstani u niti jednu od ovih grupa, već su bili granični. Takvih je bilo 5 (3.94%). Od tih 5 po jedno djetelo imalo je stadije 0 – I, I – II, II – IIIa, I – IIIa i stadij III (bez a, b, ili c odrednice). Ako stupanj 3 promatramo tako da zbrojimo njegove potkategorije ($3a + 3b + 3c$) i jedan slučaj u

kojem nije bilo moguće analizirati potkategoriju, vidimo da najveći broj djece ima tip 3 celijakije, njih 61, što je gotovo polovica (48.03%) svih ispitanika.



Slika 6. Raspodjela novootkrivenih slučajeva celijakije po Marsh – Oberhuber klasifikaciji

5. RASPRAVA

Celijakija je prepoznata kao važan javnozdravstveni problem. Iako se bolest prije nekoliko desetljeća smatrala rijetkom, danas znamo da ipak nije tako. Procijenjena prevalencija celijakije je oko 1% (50), a istraživanje provedeno u 15 mediteranskih zemalja, uključujući i Hrvatsku, procjenjuje da će kroz idućih deset godina biti više od pet milijuna novootkrivenih bolesnika u toj regiji (51). Bitna problematika s kojom se susrećemo je morbiditet koji sa sobom nosi celijakija uz veliki broj neprepoznatih bolesnika. Prema istraživanju koje su proveli Catassi i suradnici još 1996. omjer dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih slučajeva u pedijatrijskoj populaciji iznosio je 1:7 (12). Raznolika klinička slika koja često nije tipična mogući je razlog neprepoznavanja bolesnika.

U ovom istraživanju utvrđen je točan broj djece oboljele od celijakije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 5 godina (2012.-2016.). Pronađeno je ukupno 127 novooboljele djece. Svoj djeci biopsija tankog crijeva je rađena prvi put i do tada nisu imali dijagnozu celijakije.

Od 127 djece, 56 (44%) ih je muškog, a 71 (56%) ženskog spola. Postoji prevaga u korist ženskog spola, iako ne u omjeru 2:1 kao što navode Ivarsson i suradnici (7) i Ludvigsson i suradnici (52) u svojim istraživanjima. Naši rezultati sličniji su istraživanju koje su u Škotskoj proveli White i suradnici gdje je omjer muške i ženske djece bio 1:1.6 (53).

Dob djece izražena je medijanom i prosječnom vrijednosti u mjesecima i godinama i prikazana je po dobnim skupinama. Medijan dobi kod ispitanika bio je 132 mjeseca, odnosno 11 godina. Prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 120.9 mjeseci, odnosno 9.6 godina. Istraživanje koje su proveli Telega i suradnici u Dječjoj bolnici u Wisconsinu pokazalo je da je prosječna dob ispitanika bila 8.37 godina, što je slično našim rezultatima (54). Ispitanike smo razvrstali u dobne skupine 0-6, 6-10 i starije od 10 godina, kako bismo imali jasniju predodžbu o tome koliko je zapravo bolesnika dijagnosticirano u starijoj dobi. U skupini 0-6 bilo je 32 (25.2%), u skupini 6-10 godina 22 (17.32 %), a u skupini iznad 10 godina čak 73 (57.48%) djece. Ovi rezultati potvrđuju trend kasnijeg postavljanja dijagnoze i otkrivanja celijakije u kasnijoj dobi. Mogući razlog tome je spoznaja da celijakija kao bolest nije vezana samo za rano djetinjstvo, već se može prezentirati u bilo kojoj dobi s raznolikim simptomima, a ne samo onima vezanim uz gastrointestinalni sustav (3).

Raspodjela bolesnika po pojedinoj godini istraživanja pokazuje da je svake godine otkriven približno jednak broj djece, izuzev 2015., kada je otkriveno samo 12, što je upola manje nego ostalih godina. Godina u kojoj je bilo najviše otkrivenih bolesnika je 2013. s 30 novodijagnosticirane djece. 2012. i 2016. godine bilo je po 29, a 2014. godine 27 djece. Razlog zbog kojeg je 2015. godine incidencija više od dva puta manja nego ostalih godina nije poznat.

Koristeći podatke o broju djece u našoj županiji iz popisa stanovništva iz 2011. (55), izračunata je incidencija celijakije za Splitsko – dalmatinsku županiju, koja iznosi 0.124%, odnosno 1.2/1000 ili 124/100 000 djece u pet godina. Procijenjena incidencija godišnje je 25/100 000. U Hrvatskoj točna incidencija celijakije nije poznata, ali istraživanje koje je provela Matek među djecom Međimurske županije u desetogodišnjem razdoblju pokazuje kumulativnu incidenciju 1.9:1000, što je u skladu s našim rezultatom (56). Istraživanje koje su u Švedskoj proveli Olsson i suradnici također je imalo rezultat sličan našem. Njihovo istraživanje je obuhvatilo djecu 0-15 godina u svim regijama Švedske i pronađena je incidencija 21-40/100 000 osoba-godina. Bitno je napomenuti da je u samo dvije regije pronađena visoka incidencija od 36-40/100 000, dok se u ostalim regijama incidencija kretala između 21-35/100 000, što je sličnije našim rezultatima (57).

Što se tiče stupnja bolesti u kojem su otkriveni naši ispitanici, pokazalo se da većina djece pripada tipu 3 po Marsh – Oberhuber klasifikaciji, njih 61. Izraženo u postotcima to iznosi 48.03%, što je gotovo polovica svih ispitanika. Drugu veliku skupinu čini 56 djece ili 44.09% kod kojih su pronađene minimalne promjene sluznice tankog crijeva, a pripadaju tipu I. Tip II imalo je samo 6 ispitanika (4.72%). Iako se nekoć atrofija crijevnih resica smatrala jedinim nalazom sukladnim s dijagnozom celijakije, danas znamo da postoji i oblik celijakije kod kojeg se ne viđa atrofija resica, tzv. latentna bolest. U latentnom obliku kod pacijenata su pozitivna antitijela karakteristična za celijakiju i/ili HLA predisponirajući genotip (DQ2/DQ8), ali biopsijom tankog crijeva ne nalazimo atrofiju resica (5,30).

Naše istraživanje obuhvatilo je samo bolesnike s pozitivnim nalazom biopsije. Stoga, bitno je naglasiti da jedan dio djece s celijakijom nije obuhvaćen ovim istraživanjem te su potrebna daljnja istraživanja i to na nacionalnoj razini.

6. ZAKLJUČCI

1. U Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. pronađeno je ukupno 127 novooboljele djece od celijakije.
2. Od ukupno 127 djece, 71 (56%) je ženskog spola, a 56 (44%) muškog spola. Omjer iznosi 1.3:1 u korist ženske populacije.
3. Medijan dobi naših ispitanika bio je 132 mjeseca (raspon od 5 – 213), odnosno 11 godina (raspon od 0 – 17), a prosječna dob 120.9 mjeseci, odnosno 9.6 godina. U skupini od 0-6 godina bilo je 32 djece, u skupini od 6-10 godina 22, a u skupini iznad 10 godina 73 djece. Naš rezultat potvrđuje trend kasnijeg postavljanja dijagnoze i povećanje svijesti o celijakiji kao bolesti koja nije isključivo vezana za rano djetinjstvo.
4. Izračunata je incidencija za Splitsko – dalmatinsku županiju koja iznosi 1.24/1000 djece što predstavlja 124/100 000 djece u 5 godina. Rezultati su u skladu s istraživanjima objavljenima u Hrvatskoj i svijetu.
5. Po nalazima biopsije crijeva najviše djece i to 61 (48.03%), pronađeno je sa stupnjem III po Marsh – Oberhuber klasifikaciji, što je gotovo polovica ispitanika. Tip I celijakije pronađen je u 56 (44.09%), a tip II u 6 (4.72%) djece.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, i sur. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012;10:1-13.
2. Shevry PR, Tatham AS, Kasarda DD. Cereal proteins and celiac disease. U: Marsh M, ur. *Coeliac disease*. Oxford, UK: Blackwell; 1992. str. 305–48.
3. Green P, Cellier C. Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(17):1731-43.
4. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, i sur. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(9):1217-25.
5. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
6. Catassi C, Yachha SK. The global village of celiac disease. U: Fasano A, Troncone R, Branski D, ur. *Frontiers in celiac disease*. Basel: Switzerland Karger; 2008. str. 23-31.
7. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *European Journal of Epidemiology*. 2003;18(7):677-84.
8. Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, Asmar R, I sur. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?. *The Lancet*. 1999;354(9179):647-8.
9. Newton K, Singer S. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(4):479-96.
10. Cummins A, Roberts-Thomson I. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24(8):1347-51.
11. Tack G, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(4):204-13.
12. Catassi C, Fabiani E, Räscht I, Coppa G, Giorgi P, Pierdomenico R, i sur. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatrica*. 1996;85(412):29-35.

13. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. U: Auricchio S., Visakorpi J. K., ur. *Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Coeliac Disease (Dynamic Nutrition Research)* (1. dio) Basel, Switzerland: Karger; 1992. str. 14–24.
14. Dieli-Crimi R, Cénit M, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:26-41.
15. Tran T. Advances in pediatric celiac disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014;26(5):585-9.
16. Barker J, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Advances in Pediatrics*. 2008;55(1):349-65.
17. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, i sur. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275–9.
18. Greco L Romino, R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, i sur. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
19. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, i sur. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55(6):803–8
20. Louka A, Sollid L. HLA in coeliac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61(2):105-17.
21. Sollid L, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *Journal of Experimental Medicine*. 1989;169(1):345-50.
22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136–60.
23. Karell K, Louka A, Moodie S, Ascher H, Clot F, Greco L, i sur. Hla types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the european genetics cluster on celiac disease. *Human Immunology*. 2003;64(4):469-77.

24. Medrano L, Dema B, López-Larios A, Maluenda C, Bodas A, López-Palacios N, i sur. HLA and Celiac Disease Susceptibility: New Genetic Factors Bring Open Questions about the HLA Influence and Gene-Dosage Effects. PLOS ONE. Oct 31, 2012. [Citirano:14.06.2017.];7(10):e48403.
Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048403>
25. Al-Toma A, Goerres M, Meijer J, Peña A, Crusius J, Mulder C. Human Leukocyte Antigen-DQ2 Homozygosity and the Development of Refractory Celiac Disease and Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(3):315-9.
26. Molberg Ø, Mcadam S, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, i sur. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nature Medicine. 1998;4(6):713-7.
27. Anderson R, van Heel D, Tye-Din J, Barnardo M, Salio M, Jewell D, i sur. T cells in peripheral blood after gluten challenge in coeliac disease. Gut. 2005;54(9):1217-23.
28. Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A, Guandalini S, i sur. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2005;40(1):1-19.
29. Hill I. Management of celiac disease in childhood and adolescence: Unique challenges and strategies. Current Treatment Options in Gastroenterology. 2006;9(5):399-408.
30. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology. Apr 2005 [Citirano: 18.06.2017.];128(4)(supp 1):S68-S73.
Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.015>
31. Cacciari E, Volta U, Lazzari R, Feliciani M, Partesotti S, Tassoni P, i sur. Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature?. The Lancet. 1985;1(8444):1469-71.
32. Meazza C, Pagani S, Laarej K, Cantoni F, Civallero P, Boncimino A, i sur. Short stature in children with coeliac disease. Pediatric Endocrinology Reviews. 2009;6(4):457-63.
33. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho M, Visakorpi J. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. Acta Paediatrica Scandinavica. 1988;77(3):408-12.

34. Lara-Corrales I, Pope E. Autoimmune Blistering Diseases in Children. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010;29(2):85-91.
35. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(3):315-8.
36. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, i sur. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(2):104-7.
37. Wierink C, Van Diermen D, Aartman I, Heymans H. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2007;17(3):163-8.
38. Carroccio A1, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P,. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(3):673–8.
39. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepatitis Monthly*. 2011;11(5):333-41.
40. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat L, i sur. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(12):3176-81.
41. Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity Reviews*. 2007;6(8):559-65.
42. Ludvigsson J. Mortality and Malignancy in Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2012;22(4):705-22.
43. Tosco A, Salvati V, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, i sur. Natural History of Potential Celiac Disease in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(4):320-5.
44. Mearin M. Celiac Disease Among Children and Adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2007;37(3):86-105.
45. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1999;11(10):1185-94.

46. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(10):1008-16.
47. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(3):389-400.
48. Rashid M. Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics*. Dec 2005 [Citirano: 23.06.2017.];116(6):e754-9.
Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/6/e754>
49. Wahab P, Meijer J, Mulder C. Histologic Follow-up of People With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(3):459-63.
50. Gujral N, Freeman H, Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6036-59.
51. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrà F, i sur. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(45):4971-8.
52. Ludvigsson J, Rubio-Tapia A, van Dyke C, Melton L, Zinsmeister A, Lahr B et al. Increasing Incidence of Celiac Disease in a North American Population. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):818-24.
53. White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, i sur. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics*. Oct 2013 [Citirano: 04.07.2017.];132(4):e924–31. Dostupno na: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0932>
54. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging New Clinical Patterns in the Presentation of Celiac Disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2008;162(2):164-8.
55. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. godine: stanovništvo prema spolu i starosti. Statističko izvješće 1468. Državni zavod za statistiku. 2013. [Citirano: 10.07.2017.] Dostupno na: <http://www.dzs.hr/>
56. Matek Z. Epidemiologija celijakije u djece Međimurske županije. Zagreb, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1999. Magistarski rad
57. Olsson C, Stenlund H, Hörnell A, Hernell O, Ivarsson A. Regional variation in celiac disease risk within Sweden revealed by the nationwide prospective incidence register. *Acta Paediatrica*. 2008;98(2):337-42.

8. SAŽETAK

Cilj: Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi broj novodijagnosticirane djece oboljele od celijakije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Osim toga, istražena je i dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze, raspodjela po spolu, kao i broj bolesnika po pojedinoj kategoriji Marsh – Oberhuber klasifikacije.

Materijali i metode: U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 127 ispitanika s novodijagnosticiranom celijakijom. Uključeni su ispitanici oba spola, u dobi od 0-18 godina. Podaci o broju oboljele djece prikupljeni su pretraživanjem medicinske dokumentacije Klinike za dječje bolesti KBC-a Split. Svakom bolesniku analizirani su: dob, spol i stupanj bolesti po Marsh – Oberhuberovoj klasifikaciji. Rezultati su obrađeni deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama i prikazani tablično i grafički.

Rezultati: U Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. otkriveno je ukupno 127 novooboljele djece od celijakije. 71 (56%) je ženskog spola, a 56 (44%) muškog spola. Medijan dobi bolesnika bio je 132 mjeseca (raspon od 5 – 213), a prosječna dob 120.9 mjeseci. Podjelom prema dobnim skupinama, najviše djece pronađeno je u skupini iznad 10 godina, njih 73 (57.48%). U skupini 0-6 godina bilo je 32 (25.2%), a u skupini od 6-10 godina 22 (17.32%) djece. Izračunata incidencija za Splitsko – dalmatinsku županiju iznosi 1.24/1000, što predstavlja 124/100 000 djece u 5 godina. Po nalazima biopsije crijeva najviše djece pronađeno je sa stupnjem III po Marsh – Oberhuber klasifikaciji, njih 61 (48.03%), što je gotovo polovica ispitanika. Tip I celijakije pronađen je u 56 (44.09%), a tip II u 6 (4.72%) djece.

Zaključak: Ovo istraživanje pokazalo je raspodjelu djece s novodijagnosticiranom celijakijom po spolu, medijanu i prosječnoj dobi bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze, tipu bolesti po Marsh – Oberhuberovoj klasifikaciji te je izračunata incidencija celijakije kod djece u našoj županiji. Pokazane su neke epidemiološke karakteristike celijakije u djece naše županije. Rezultati su uspoređeni s podacima iz drugih studija. Naše istraživanje potvrdilo je trend postavljanja dijagnoze celijakije u kasnijoj dobi djece. Također, izračunata incidencija u skladu je s dosadašnjim istraživanjima provedenim u Hrvatskoj i svijetu.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: The incidence of Celiac Disease at the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Split in the time period from 2012 to 2016.

Objective: The aim of this study was to specify the incidence of celiac disease at the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Split from 2012 to 2016. Besides that the age of the patients at the time of the diagnosis and their gender were also researched as well as the number of patients in specific category of Marsh – Oberhuber classification.

Materials and methods: This retrospective research included 127 examinees with newly diagnosed celiac disease. Examinees of both genders aged from 0 to 18 were included. The numbers of children affected were gathered by researching medical files of the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Split. Each patient was analyzed according to age, gender and type of disease by Marsh – Oberhuber classification. The results were processed by descriptive (standard) statistic methods and presented through tables and graphs.

Results: At the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Split from January 1st 2012 until December 31st 2016, there have been total of 127 children newly diagnosed with celiac disease. Out of these, 71 (56%) was female and 56 (44%) was male. The median age of patients was 132 months (range: 5 to 213) and the average age was 120.9 months. Age distribution indicated that majority of children, 73 (57.48%) of them, were over 10 years old, 32 (25.2%) children were found in group from 0 to 6 years and remaining 22 (17.32%) in the 6 to 10 years of age. Calculated incidence for Split – Dalmatia County was 1.24/1000 which represents 124/100 000 children in the period of 5 years. According to results of small bowel biopsy, most children, 61 (48.03%) of them, have type III celiac disease by Marsh – Oberhuber classification which is almost the half of examinees. Type I was found in 56 (44.09%) of children and type II in 6 (4.72%) of children.

Conclusion: This research has shown the distribution of children with newly diagnosed celiac disease according to gender, median of age and average age of the patients at the time of diagnosis as well as the type of the disease according to Marsh – Oberhuber classification. The incidence of celiac disease in Split – Dalmatia County was calculated. The results have shown some specific epidemiological characteristic of celiac disease in children in aforementioned county. The results have been compared to those of other studies. The research has confirmed the

trend of late diagnostics of celiac disease. The calculated incidence is in accordance to the incidence calculated in other researches in Croatia and world.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Ana Perić

Datum i mjesto rođenja: 2. ožujka 1993. godine, Imotski, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Vinjani Donji 15, 21260 Imotski

E- mail: ana.peric278@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1999. – 2007. Osnovna škola Stjepana Radića, Imotski

2007. – 2011. Gimnazija dr. Mate Ujevića, Imotski (program prirodoslovno – matematičke gimnazije)

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno znanje engleskog jezika

Pasivno poznavanje njemačkog i španjolskog jezika

OSTALE AKTIVNOSTI:

Suosnivač i član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu.